

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 4 月 29 日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/035089 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/06, 31/567, A61P 35/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012986
- (22) 国際出願日: 2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-295898 2002 年 10 月 9 日 (09.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一
丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩津 行正 (SH-
IOTSU, Yukimasa) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡
長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社 医薬
総合研究所内 Shizuoka (JP). 石田 浩幸 (ISHIDA, Hi-
royuki) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町下土
狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 村形 力 (MURAKATA, Chikara) [JP/JP];
〒411-8731 静岡県 駿東郡 長泉町下土狩 1 1 8 8 協
和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).

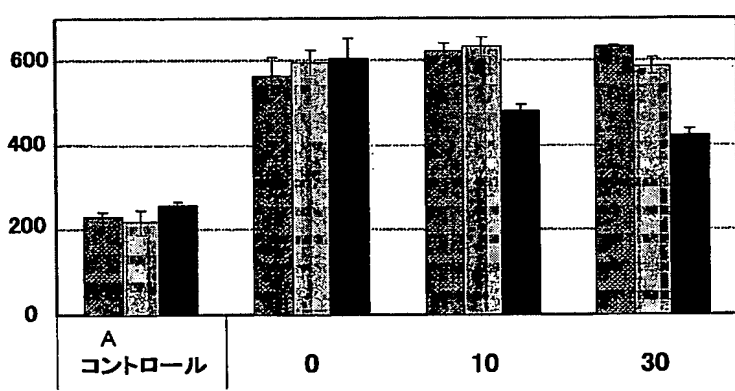
- 日下 英昭 (KUSAKA, Hideaki) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡
県 駿東郡 長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式
会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 秋永 士朗 (AK-
INAGA, Shiro) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大
手町一丁目 6 番 1 号 協和醸酵工業株式会社 本社内
Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR HORMONE-DEPENDENT CANCER

(54) 発明の名称: ホルモン依存性癌の治療剤



A...CONTROL

agent.

(57) Abstract: It is intended to provide a remedy and a therapeutic method for hormone-dependent cancer characterized in that (a) a steroid sulfatase inhibitor and (b) a hormone therapeutic agent and/or a chemotherapeutic agent are administered either simultaneously or separately at an interval of time. It is also intended to provide a therapeutic kit for hormone-dependent cancer characterized by containing a first ingredient comprising (a) a steroid sulfatase inhibitor and a second ingredient comprising (b) a hormone therapeutic agent and/or a chemotherapeutic agent. It is further intended to provide a medicinal composition containing (a) a steroid sulfatase inhibitor and (b) a hormone therapeutic agent and/or a chemotherapeutic agent.

[続葉有]

WO 2004/035089 A1



(57) 要約:

(a) ステロイドスルファターゼ阻害剤と (b) ホルモン療法剤および／もしくは化学療法剤とを同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするホルモン依存性癌の治療剤ならびに治療方法を提供する。また、(a) ステロイドスルファターゼ阻害剤からなる第1成分と、(b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤からなる第2成分とを含有することを特徴とするホルモン依存性癌の治療用キットを提供する。さらに、(a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤を含有する医薬組成物を提供する。

明 細 書

ホルモン依存性癌の治療剤

技 術 分 野

本発明は、ステロイドスルファターゼ阻害剤を含有するホルモン依存性癌の治療剤に関する。

背 景 技 術

腫瘍の中には、ホルモンが癌細胞の増殖を促進しているものがあり（ホルモン依存性癌）、ホルモン依存性癌としては、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、甲状腺癌等があげられる。

近年これらホルモン依存性癌の治療法として、特定のホルモンを分泌している臓器の外科的な摘出（外科的卵巣摘出術等）、ホルモン依存性癌の癌細胞の増殖を抑制することを目的としたホルモンの働きを抑制する薬の投与（ホルモン療法、化学療法等）等が行われている。また、これらを組み合わせた治療が行われることもある。

ホルモン療法剤としては、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニスト製剤等が用いられる。

一方、ステロイドスルファターゼは、不活性型エストロゲンであるエストロンスルフェートを活性型エストロゲンであるエストロンへ変換する加水分解酵素である。またステロイドスルファターゼは、不活性型アンドロゲンであるアンドロステジオールスルフェートを活性型アンドロゲンであるアンドロステジオールへ変換する加水分解酵素である。このようにステロイドスルファターゼは、乳腺上皮細胞、ホルモン依存性癌の癌細胞または腫瘍細胞の増殖に係わっている。

また、乳癌での高いエストロゲンレベルはステロイドスルファターゼ（エストロンスルファターゼ）によってエストロンスルフェートがエストロンへ加水分解されることに起因しているものと考えられている。従って、ステロイドスルファターゼ阻害剤はエストロン依存性乳癌（ホルモン依存性乳癌）の治療において有効な治療薬であり、さらに他のエストロン類が関与すると

考えられる疾病、例えば子宮内膜癌、卵巣癌、子宮内膜症、子宮腺筋症等の予防または治療にも有効であると考えられる。また、ステロイドスルファターゼはアンドロゲンの生合成過程にも関与していることから、アンドロゲン類が関与すると考えられる疾病、例えば前立腺癌等の予防または治療にも有効であると考えられる。

エストロン-3-スルファーマート (EMATE) がステロイドスルファターゼの代表的な阻害剤として報告されているが [例えば、米国特許第 5,616,574 号明細書 ; インターナショナル・ジャーナル・オブ・キャンサー (International Journal of Cancer)、1995 年、第 63 巻、p.106-111 参照]、EMATE はエストロゲン様作用を示すことからエストロン依存性の疾病の治療に対して有用ではないことが示されている [例えば、キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、1996 年、第 56 巻、p.4950-4955 参照]。

また、これまでに数多くのステロイドスルファターゼ阻害剤が見い出されている [例えば、米国特許第 5,830,886 号明細書 ; 国際公開第 98/11124 号パンフレット ; 国際公開第 98/32763 号パンフレット ; エクスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテント (Expert Opinion on Therapeutic Patents)、1999 年、第 9 巻、p.1083 参照]。

これらの具体例としては、例えば、チラミン誘導体 [例えば、米国特許第 5,567,831 号明細書 ; キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、1997 年、第 57 巻、p.702-707 ; ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジ (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、1996 年、第 59 巻、p.41-48 ; ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジ (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、1999 年、第 68 巻、p.31-40 ; ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジ (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、1999 年、第 69 巻、p.227-238 参照]、ケイ皮酸誘導体 (例えば、米国特許第 6,011,024 号明細書参照)、ジエチルスチルボエストロール誘導体 [例えば、ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・

バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、1999年、第69巻、p. 227-238 参照] 等があげられる。また、最近になって幾つかのステロイドスルファターゼ阻害剤が開示された (例えば、国際公開第01/04086号パンフレット ; 国際公開第01/02349号パンフレット参照)。

また、エストロン-3-メチルチオホスホネート、エストロン-3-メチルホスホネート、エストロン-3-フェニルホスホノチオエート、エストロン-3-フェニルホスホネート [例えば、米国特許第5,604,215号明細書 ; キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、1993年、第53巻、p. 298-303 ; バイオオーガニック & メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、1993年、第3巻、p. 313-318参照]、および3-モノアルキルチオホスフェート誘導体がステロイドスルファターゼ阻害剤として開示されている (例えば、国際公開第91/13083号パンフレット参照)。

その他にも、ステロイドスルファターゼ阻害剤が開示されている (例えば、国際公開第93/05064号パンフレット ; 国際公開第97/30041号パンフレット ; 国際公開第99/33858号パンフレット ; 国際公開第99/52890号パンフレット ; 国際公開第01/36398号パンフレット ; 国際公開第00/43408号パンフレット参照)。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、ステロイドスルファターゼ阻害剤とホルモン療法剤および/または化学療法剤とからなるホルモン依存性癌の治療剤等を提供することにある。

本発明は以下の(1)～(36)に関する。

(1) (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤と (b) ホルモン療法剤および/もしくは化学療法剤とからなる同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのホルモン依存性癌の治療剤。

(2) (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および/もしくは化学療法剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与する

ことを特徴とするホルモン依存性癌の治療方法。

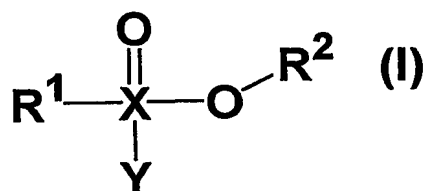
(3) ホルモン療法剤および／もしくは化学療法剤と同時にまたは時間を置いて別々に併用するためのステロイドスルファターゼ阻害剤。

(4) (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤からなる第1成分と、(b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤からなる第2成分とを有することを特徴とするホルモン依存性癌の治療用キット。

(5) (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤を含有することを特徴とする医薬組成物。

(6) ホルモン依存性癌の治療剤の製造のための、(a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

(7) ステロイドスルファターゼ阻害剤が、式 (I)



[式中、X は燐原子または硫黄原子を表し、X が燐原子であるとき Y はヒドロキシであり、X が硫黄原子であるとき Y はオキソであり、R¹ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは-NR³R⁴ (式中、R³ および R⁴ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアリールを表すか、または R³ と R⁴ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表し、-O-R² は、単環式アルコールの残基または多環式アルコールの残基を表す] で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記 (1) 記載のホルモン依存性癌の治療剤。

(8) ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記 (7) 記載の式 (I) で表

される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（２）記載のホルモン依存性癌の治療方法。

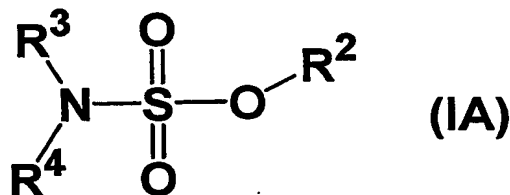
（９）ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記（７）記載の式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（３）記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

（１０）ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記（７）記載の式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（４）記載の治療用キット。

（１１）ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記（７）記載の式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（５）記載の医薬組成物。

（１２）ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記（７）記載の式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（６）記載の（a）ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに（b）ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

（１３）ステロイドスルファターゼ阻害剤が、式（IA）



（式中、 $-\text{O}-\text{R}^2$ 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（１）記載のホルモン依存性癌の治療剤。

（１４）ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記（１３）記載の式（IA）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（２）記載のホルモン依存性癌の治療方法。

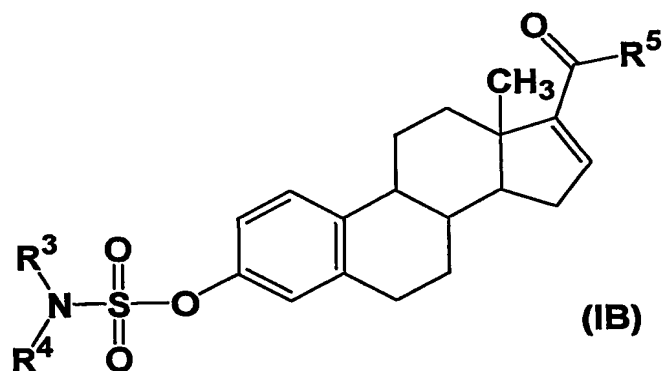
（１５）ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記（１３）記載の式（IA）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記（３）記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

(16) ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(13)記載の式(IA)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(4)記載の治療用キット。

(17) ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(13)記載の式(IA)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(5)記載の医薬組成物。

(18) ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(13)記載の式(IA)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(6)記載の(a)ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに(b)ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

(19) ステロイドスルファターゼ阻害剤が、式(IB)



[式中、R³およびR⁴はそれぞれ前記と同義であり、R⁵は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-NR⁶R⁷(式中、R⁶およびR⁷は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、-OR⁸(式中、R⁸は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)または-SR^{8A}(式中、R^{8A}は前記R⁸と同義である)を表

す]で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(1)記載のホルモン依存性癌の治療剤。

(20)ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(19)記載の式(ⅠB)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(2)記載のホルモン依存性癌の治療方法。

(21)ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(19)記載の式(ⅠB)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(3)記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

(22)ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(19)記載の式(ⅠB)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(4)記載の治療用キット。

(23)ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(19)記載の式(ⅠB)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(5)記載の医薬組成物。

(24)ステロイドスルファターゼ阻害剤が、上記(19)記載の式(ⅠB)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である上記(6)記載の(a)ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに(b)ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

(25)ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニスト製剤からなる群から選ばれる1つまたは2つ以上である上記(1)、(7)、(13)または(19)記載のホルモン依存性癌の治療剤。

(26)ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RHアゴニスト製剤からなる群から選ばれる1つまたは2つ以上である上記(2)、(8)、(14)または(20)記載のホルモン依存性癌の治療方法。

(27)ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RHアゴニスト製剤からなる群から選ばれる1つまたは2つ以上である上記(3)、(9)、(15)または(21)

記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

(28) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる1つまたは2つ以上である上記(4)、(10)、(16)または(22)記載の治療用キット。

(29) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる1つまたは2つ以上である上記(5)、(11)、(17)または(23)記載の医薬組成物。

(30) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる1つまたは2つ以上である上記(6)、(12)、(18)または

(24) 記載の(a)ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに(b)ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

(31) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である上記(1)、(7)、(13)または(19)記載ホルモン依存性癌の治療剤。

(32) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である上記(2)、(8)、(14)または(20)記載のホルモン依存性癌の治療方法。

(33) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である上記(3)、(9)、(15)または(21)記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

(34) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である上記(4)、(10)、(16)または(22)記載の治療用キット。

(35) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である上記(5)、(11)、(17)または(23)記載の医薬組成物。

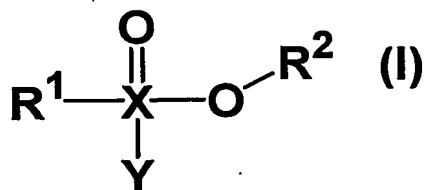
(36) ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ

阻害剤である上記（６）、（１２）、（１８）または（２４）記載の（ａ）ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに（ｂ）ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

本発明において、治療されるホルモン依存性癌としては、ホルモンが癌細胞または腫瘍細胞の増殖を促進しているもの（ホルモン依存性癌または腫瘍）であればいずれでも適用可能であるが、具体的には乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、甲状腺癌等があげられる。

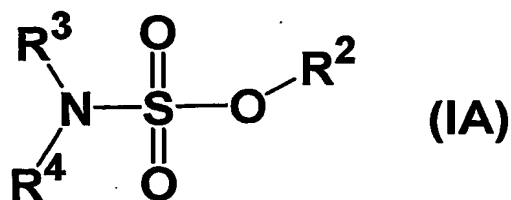
使用されるステロイドスルファターゼ阻害剤としては、ステロイドスルファターゼ活性を阻害するものであればいずれでもよいが、有効成分としてステロイドスルファターゼ阻害活性を有する例えば単環式アルコールもしくは多環式アルコールのスルホネートエステル、ホスホネートエステル、スルファマート、チオホスフェート等またはそれらの薬理学的に許容される塩を含有する組成物等があげられる。

具体的には、式（Ⅰ）

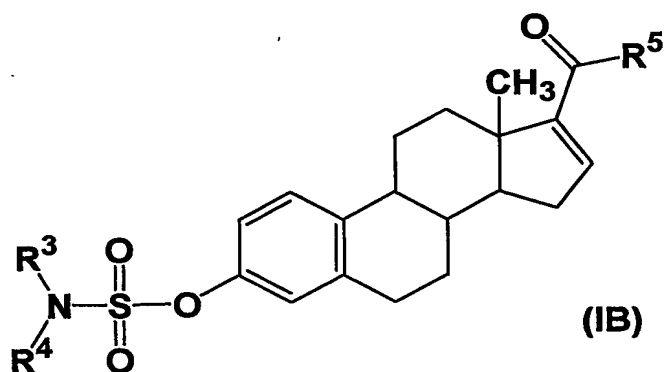


〔式中、Xは燐原子または硫黄原子を表し、Xが燐原子であるときYはヒドロキシであり、Xが硫黄原子であるときYはオキシであり、R¹は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは-NR³R⁴（式中、R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアリールを表すか、またはR³とR⁴が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表し、-O-R²は、単環式アルコールの残基または多環式アルコールの残基を表す〕で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物等があげられる。

中でも好ましくは、式 (IA)



(式中、 $-O-R^2$ 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物があげられ、さらに好ましくは、式 (IB)



[式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義であり、 R^5 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $-OR^8$ (式中、 R^8 は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-SR^{8A}$ (式中、 R^{8A} は前記 R^8 と同義である) を表す] で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物があげられる。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合

物についても同様である。

式 (I)、(IA) 及び (IB) の各基の定義において、(i) 単環式アルコールの残基および多環式アルコールの残基における単環式アルコールおよび多環式アルコールは、単環式アルコールまたは多環式アルコールであれば特に限定されないが、例えばこれらに対応するスルフェート化合物（ヒドロキシがスルフェートに変換された化合物）がステロイドスルファターゼの基質になるものがあげられ、中でも該スルフェート化合物が、pH 7.4 および 37 °C にてステロイドスルファターゼ活性を有する酵素とインキュベートした場合、50 μ mol/L 未満の K_m 値を提供するものが好ましい。

単環式アルコールとしては、例えば置換基の 1 つとしてヒドロキシを有する置換もしくは非置換の複素環〔該複素環は、後記複素環基 (x) の定義のうち単環性のものに水素原子を 1 つ付加したものと同義であり、該置換複素環におけるヒドロキシ以外の置換基は、後記置換複素環基における置換基 (xii) と同義である〕、置換もしくは非置換のフェノール〔該置換フェノールにおける置換基は、後記置換複素環基における置換基 (xii) と同義である〕等があげられる。具体的には、例えばチラミンアミド誘導体、ヒドロキシ桂皮酸誘導体等があげられる。

多環式アルコールとしては、例えば置換もしくは非置換の縮合環があげられ、該縮合環としては例えば炭素数 6 ~ 60 の、好ましくは炭素数 6 ~ 30 の、置換基の 1 つとしてヒドロキシを有する 3 ~ 8 員の環が縮合した二環 ~ 五環性の縮合環等があげられ、各環は飽和でも不飽和でもよく、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等の原子を含んでいてもよい。具体的には、置換もしくは非置換のステロール、テトラヒドロナフトール誘導体、置換基の 1 つとしてヒドロキシを有するクマリン誘導体、クロマン誘導体またはイソフラボン誘導体、4-ヒドロキシタモキシフェン誘導体等があげられる。該置換縮合環および該置換ステロールにおける置換基は、後記置換ステロールにおける置換基 (iii) と同義である。

(ii) ステロールとしては、例えばエストロン、エストラジオール、エストリオール、デヒドロエピアンドロステロン等の 3-ステロール等があげら

れる。

(iii) 置換ステロールにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 のハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-C(=X^1)R^5$ (式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^5 は前記と同義である)、 $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-C(=X^2)R^{11}$ (式中、 X^2 および R^{11} は、それぞれ前記 X^1 および R^5 と同義である) または $-SO_2R^{12}$ [式中、 R^{12} は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ前記 R^9 および R^7 と同義である) または $-OR^{15}$ (式中、 R^{15} は前記 R^8 と同義である) を表す] を表す)、 $-OR^{16}$ [式中、 R^{16} は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-SO_2R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記 R^{12} と同義である) を表す]、 $-S(O)_mR^{18}$ (式中、 m は 0～1 の整数を表し、 R^{18} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $-SO_2R^{19}$ (式中、 R^{19} は前記 R^{12} と同義である) 等があげられる。

ここで示したハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリールおよび複素環基は、それぞれ後記ハロゲン (ix)、低級アルキル (iv)、シクロアルキル (vii)、低級アルケニル (v)、低級アルキニル (vi)、アリール (viii) および複素環基 (x) と同義であり、置換低級アルキル、置換低級アルケニルおよび置換低級アルキニル、ならびに置

換シクロアルキル、置換アリールおよび置換複素環基における置換基は、それぞれ後記置換低級アルキルにおける置換基 (xiii)、ならびに置換シクロアルキルにおける置換基 (xvi) と同義である。

置換ステロールとしてより具体的には、例えば 2-ヒドロキシエストロン、2-メトキシエストロン、4-ヒドロキシエストロン、6 α -ヒドロキシエストロン、1 α -ヒドロキシエストロン、15 α -ヒドロキシエストロン、15 β -ヒドロキシエストロン等の置換エストロン、2-ヒドロキシ-17 β -エストラジオール、2-メトキシ-17 β -エストラジオール、4-ヒドロキシ-17 β -エストラジオール、6 α -ヒドロキシ-17 β -エストラジオール、7 α -ヒドロキシ-17 β -エストラジオール、16 α -ヒドロキシ-17 α -エストラジオール、16 β -ヒドロキシ-17 α -エストラジオール、16 β -ヒドロキシ-17 β -エストラジオール、17 α -エストラジオール、17 β -エストラジオール、17 α -エチニル-17 β -エストラジオール等の置換エストラジオール、2-ヒドロキシエストリオール、2-メトキシエストリオール、4-ヒドロキシエストリオール、6 α -ヒドロキシエストリオール、7 α -ヒドロキシエストリオール等の置換エストリオール、6 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン、7 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン、16 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン、16 β -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン等の置換デヒドロエピアンドロステロン等の置換 3-ステロール等、これらにさらに上述の置換基を有するもの等があげられる。

(iv) 低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1~20 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、エイコシル等があげられる。

(v) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~8 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペ

ンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等があげられる。

(vi) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2～8 のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等があげられる。

(vii) シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3～8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

(viii) アリールとしては、例えば炭素数 6～14 のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、アントラニル等があげられる。

(ix) ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を表す。

(x) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、芳香族複素環基等があげられる。

脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂肪族複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等があげられ、具体的にはテトラヒドロピラニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリニル、ジオキサラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、インドリニル、1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリル、1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ [*d*] イソチアゾリル、2-ピロリニル、2-ピロリドニル、3-ピロリドニル、2-ピペリドニル、3-ピペリドニル、4-ピペリドニル、パーヒドロ-2-アゼピノニル、パーヒドロ-3-アゼピノニル、パーヒドロ-4-アゼピノニル、2-チアゾリドニル、4-チアゾリドニル、2-オキサゾリドニル、4-オキサゾリドニル、スクシンイミド、グルタルイミド、ヒダントイニル、チアゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル等があげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、プリニル、インドリル、イソインドリル、2-ピリドニル、4-ピリドニル、ウラシリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドリル、1,1,3-トリオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル、マレイミド、フタルイミド等があげられる。

(xi) 隣接する窒素原子と一緒にあって形成される複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでいてもよく、具体的にはピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ペペリジノ、ホモペペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリニル、イミダゾリル等があげられる。

(xii) 置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-C(=X^1)R^5$ (式中、

X^1 および R^5 はそれぞれ前記と同義である)、 $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である)、 $-OR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記と同義である)、 $-S(O)_mR^{18}$ (式中、 m および R^{18} はそれぞれ前記と同義である)、 $-SO_2R^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) 等があげられる。

ここで示したハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリールおよび複素環基は、それぞれ前記ハロゲン (ix)、低級アルキル (iv)、シクロアルキル (vii)、低級アルケニル (v)、低級アルキニル (vi)、アリール (viii) および複素環基 (x) と同義であり、置換低級アルキル、置換低級アルケニルおよび置換低級アルキニル、ならびに置換シクロアルキル、置換アリールおよび置換複素環基における置換基は、それぞれ後記置換低級アルキルにおける置換基 (xiii)、ならびに置換シクロアルキルにおける置換基 (xvi) と同義である。

(xiii) 置換低級アルキル、置換低級アルケニルおよび置換低級アルキニルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1 ~ 3 の、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、低級アルコキシ低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-C(=X^{1A})R^{6A}$ [式中、 X^{1A} は、前記 X^1 と同義であり、 R^{6A} は、水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、 $-NR^{6A}R^{7A}$ (式中、 R^{6A} および R^{7A} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す)、 $-OR^{8A}$ (式中、 R^{8A} は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキ

ルを表す) または $-SR^{8Aa}$ (式中、 R^{8Aa} は前記 R^{8A} と同義である) を表す]、
 $-NR^{9A}R^{10A}$ {式中、 R^{9A} および R^{10A} は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、
 $-C(=X^{2A})R^{11A}$ (式中、 X^{2A} および R^{11A} は、それぞれ前記 X^{1A} および R^{4A} と同義である) または $-SO_2R^{12A}$ [式中、 R^{12A} は、低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、 $-NR^{13A}R^{14A}$ (式中、 R^{13A} および R^{14A} は、それぞれ前記 R^{6A} および R^{7A} と同義である) または $-OR^{15A}$ (式中、 R^{15A} は前記 R^{8A} と同義である) を表す] を表す}、 $-OR^{16A}$ [式中、 R^{16A} は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは
 $-SO_2R^{17A}$ (式中、 R^{17A} は前記 R^{12A} と同義である) を表す]、 $-S(O)_{ma}R^{18A}$ (式中、 ma は 0~1 の整数を表し、 R^{18A} は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す)、 $-SO_2R^{19A}$ (式中、 R^{19A} は前記 R^{12A} と同義である) 等があげられる。

ここで示したハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環基は、それぞれ前記ハロゲン (ix)、低級アルキル (iv)、低級アルケニル (v)、低級アルキニル (vi)、シクロアルキル (vii)、アリール (viii) および複素環基 (x) と同義であり、低級アルカジエニル (xiv) としては、例えば炭素数 4~8 のアルカジエニル、具体的には 1, 3-ブタジエニル、1, 3-ペンタジエニル、1, 3-ヘキサジエニル、2, 4-ヘキサジエニル、1, 3-オクタジエニル等があげられ、低級アルカトリエニル (xv) としては、例えば炭素数 6~8 のアルカトリエ

ニル、具体的には1, 3, 5-ヘキサトリエニル、1, 3, 5-オクタトリエニル等があげられ、低級アルコキシ低級アルコキシの低級アルキル部分は、前記低級アルキル (iv) と同義であり、低級アルコキシ低級アルコキシ、アラルキルおよびヘテロアリールアルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキル (iv) の定義から水素を1つ除いたものと同義であり、アラルキルのアリール部分は、前記アリール (viii) と同義であり、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、前記複素環基 (x) の定義中、芳香族複素環基と同義である。

また、ここで示した置換シクロアルキル、置換アリール、置換複素環基、置換アラルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルにおける置換基は、後記置換シクロアルキルにおける置換基 (xvi) と同義である。

(xiv) 置換シクロアルキル、置換アリールおよび隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、低級アルコキシ低級アルコキシ、シクロアルキル、アリール、4-スルファモイルオキシベンジル、複素環基、 $-C(=X^{1B})R^{5B}$ [式中、 X^{1B} は前記 X^1 と同義であり、 R^{5B} は、水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、複素環基、 $-NR^{6B}R^{7B}$ (式中、 R^{6B} および R^{7B} は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、アリールまたは複素環基を表す)、 $-OR^{8Ba}$ (式中、 R^{8B} は水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、アリールまたは複素環基を表す) または $-SR^{8Ba}$ (式中、 R^{8Ba} は前記 R^{8B} と同義である) を表す]、 $-NR^{9B}R^{10B}$ {式中、 R^{9B} および R^{10B} は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、アリール、複素環基、 $-C(=X^{2B})R^{11B}$ (式中、 X^{2B} および R^{11B} は、それぞれ前記 X^{1B} および R^{5B} と同義である) または $-SO_2R^{12B}$ [式中、 R^{12B} は、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、アリール、複素環基、 $-NR^{13B}R^{14B}$ (式中、 R^{13B} および R^{14B} は、それぞれ前記 R^{6B} および R^{7B} と同義である) または $-OR^{15B}$ (式中、 R^{15B} は、前

記 R^{8B} と同義である) を表す] を表す)、 $-OR^{16B}$ [式中、 R^{16B} は水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、アリール、複素環基または $-SO_2R^{17B}$ (式中、 R^{17B} は前記 R^{12B} と同義である) を表す]、 $-S(O)_{mb}R^{18B}$ (式中、 mb は 0 ~ 1 の整数を表し、 R^{18B} は水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、アリールまたは複素環基を表す)、 $-SO_2R^{19B}$ (式中、 R^{19B} は前記 R^{12B} と同義である) 等があげられる。

ここで示したハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環基は、それぞれ前記ハロゲン (ix)、低級アルキル (iv)、低級アルケニル (v)、低級アルカジエニル (xiv)、低級アルカトリエニル (xv)、低級アルキニル (vi)、シクロアルキル (vii)、アリール (viii) および複素環基 (x) と同義であり、低級アルコキシ低級アルコキシの低級アルキル部分は、前記低級アルキル (iv) と同義であり、低級アルコキシ低級アルコキシのアルキレン部分は、前記低級アルキル (iv) の定義から水素を 1 つ除いたものと同義である。

以上に示した本発明に用いられるステロイドスルファターゼ阻害剤の有効成分の製造法の例を以下に示す。

例えば、エストロン-3-メチルチオホスホネート、エストロン-3-メチルホスホネート、エストロン-3-フェニルホスホノチオエート、およびエストロン-3-フェニルホスホネート [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、53 巻、298 頁 (1993 年); バイオオーガニック & メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、3 巻、313 頁 (1993 年); 米国特許 5,604,215 号]、エストロン-3-スルファメート誘導体 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、37 巻、219 頁 (1994 年)]、3-デスオキシエストロン-3-スルホネート誘導体 [ステロイズ (Steroids)、58 巻、106 頁 (1993 年); ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、50 巻、261 頁 (1994 年)]、3-デスオキシエストロ

ン-3-メチルスルホネート誘導体 [ステロイズ (Steroids)、60 巻、299 頁 (1995 年)]、エストロン-3-アミノ誘導体 [ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジ (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、59巻、83 頁 (1996 年) ; 米国特許5,571,933号 ; 同5,866,603号]、ビタミンD₃誘導体 [ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジ (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、48 巻、563 頁 (1994 年)]、デヒドロエピアンドロステロン誘導体 [ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジ (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、45巻、383 頁 (1993 年) ; バイオケミストリー (Biochemistry)、36 巻、2586 頁 (1997 年)]、エストロン-3-スルファマートの修飾体 [ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジ (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、64 巻、269 頁 (1998 年) ; W098/24802 ; W098/32763]、17-アルキルエストラジオール誘導体 [バイオオーガニック & メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、8 巻、1891 頁 (1998 年) ; ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、42 巻、2280 頁 (1999 年)]、3-置換-D-ホモ-1, 3, 5, (10)-エストラトリエン誘導体 (W098/11124 ; W099/27935)、エストロンの修飾体 [W098/42729 ; W099/27936 ; カナディアン・ジャーナル・オブ・フィジオロジ・アンド・ファーマコロジ (Canadian Journal of Physiology and Pharmacology)、76 巻、99 頁 (1998 年)]、17 β -(N-アルキルカルバモイル) エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-3-スルファマートおよび17 β -(N-アルカノイルアミノ) エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-3-スルファマート [ステロイズ (Steroids)、63 巻、425 頁 (1998 年) ; W099/03876]、種々のエストロンの17位修飾体 (W099/33858)、テトラヒドロナフトール誘導体 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal

Chemistry)、37 巻、219 頁 (1994 年)]、4-メチルクマリン-7-スルファマート [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、56 巻、4950 頁 (1996 年) ; W097/30041]、チラミン誘導体およびフェノール誘導体 [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、57 巻、702 頁 (1997 年) ; バイオケミストリー (Biochemistry)、36 巻、2586 頁 (1997 年) ; ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、68巻、31頁 (1999 年) ; 米国特許5,567,831号]、フラボノイド [ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、63巻、9頁 (1997 年) ; W097/32872]、4-ヒドロキシタモキシフェン誘導体 [ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、45 巻、383 頁 (1993 年) ; バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、9 巻、141 頁 (1999 年)]、イソフラボン誘導体 [ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、69巻、227頁 (1999 年)]、クロマン誘導体 (W099/52890) 等が上記それぞれの文献に記載の方法またはそれらに準じて得られる。

さらに、W093/05064、W001/02349、W097/30041、W001/36398 および W000/43408 等に記載のステロイドスルファターゼ阻害活性を有する化合物もそれらに記載の方法またはそれらに準じて得られ、本発明に用いることができる。

使用されるホルモン療法剤としては、(a)エストロゲンまたはアンドロゲンの産生を抑制する、(b)エストロゲン受容体へのエストロゲンの結合を遮断する、(c)アンドロゲン受容体へのアンドロゲンの結合を遮断するまたは (d)エストロゲンまたは黄体形成ホルモンの分泌を抑制するものであればいずれでもよいが、例えば抗エストロゲン剤、アロマトラーゼ阻害剤、抗アンド

ロゲン剤、LH-RH アゴニスト製剤、プロゲステロン製剤等があげられ、これらを単独でまたは組み合わせて用いてもよい。

抗エストロゲン剤としては、例えばタモキシフェン、ICI-182780 (商品名; ファスロデックス、一般名; fulvestrant)、トレミフェン等またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物等があげられる。

アロマターゼ阻害剤としては、例えばアミノグルタチオン、アナストロゾール、レトロゾール、エグゼメスタン、ボロゾール、ファドロゾール等またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物等があげられる。

抗アンドロゲン剤としては、例えばフルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、シプロテロン等またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物等があげられる。

LH-RH アゴニスト製剤としては、例えばリュープロリド、ゴセレリン等またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物等があげられる。

プロゲステロン製剤としては、例えばメガストロアセテート、メドロキシプロゲステロンアセテート等またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物等があげられる。

使用される化学療法剤としては、例えばアドリアマイシン、シクロホスファミド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、フルオロウラシル、イリノテカン、メトトレキセート等またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物等があげられる。

ステロイドスルファターゼ阻害剤、ホルモン療法剤および化学療法剤を組成する有効成分の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩等があげられ、金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のア

ルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、アミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

本発明のホルモン依存性癌の治療剤および医薬組成物で使用されるステロイドスルファターゼ阻害剤とホルモン療法剤および／または化学療法剤は、これらそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与することができるが、中でも2つ～4つの製剤の組み合わせが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を用いて常法により作成することができる。

複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤からなる第1成分と、(b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤からなる第2成分とを、それぞれ上記のように別途製剤化し、治療用キットとして作成しておき、これらを用いて同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することができる。なお、第2成分は、さらに複数の成分、好ましくは2つまたは3つの成分に分割されていてもよい。

該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出等がみられない容器であれば材質、形状等は特に限定されない2つ以上の容器（例えばバイアル、バッグ等）と内容物からなり、内容物である上記第1成分と第2成分が別々の経路（例えばチューブ等）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。好ましくは注射剤のキットがあげられ、例えば第1成分と第2成

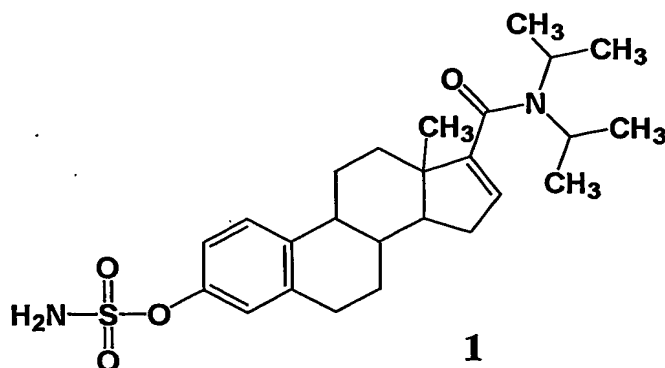
分がそれぞれ輸液等と混合できるように輸液等が充填されたバッグと連結された形態を有するものがあげられる。

また、本発明のホルモン依存性癌の治療方法は、上記で記載したホルモン依存性癌の治療剤で使用するステロイドスルファターゼ阻害剤とホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用または投与方法と同様にして実施できる。つまり、ステロイドスルファターゼ阻害剤とホルモン療法剤および／または化学療法剤を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは2つ～4つの製剤を組み合わせで投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせで投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したような治療用キットを用いて投与することもできる。

次に、ステロイドスルファターゼ阻害剤およびホルモン療法剤を同時投与することによるホルモン依存性癌の治療の効果について試験例により具体的に説明する。

試験例 1 : 抗エストロゲン剤とステロイドスルファターゼ阻害剤の組み合わせによる乳癌細胞増殖抑制効果

(1) ヒト乳癌細胞である MCF-7 細胞に、ヒトステロイドスルファターゼを過剰発現させた細胞 (MCS-2) を構築し、MCS-2 細胞に対する抗エストロゲン剤単独またはステロイドスルファターゼ阻害剤単独での増殖抑制活性と、抗エストロゲン剤との組み合わせにおけるステロイドスルファターゼ阻害剤の細胞増殖抑制活性を比較した。抗エストロゲン剤としては ICI-182780 を用い、ステロイドスルファターゼ阻害剤としては、下記の化合物 1 を用いた。



デキストランシャコール処理した 5%牛胎児血清 (HyClone laboratories)、1 mmol/L ピルビン酸ナトリウム (和光純薬)、1% ノンエッセンシャルアミノ酸 (1% non-essential amino acid; NEAA、大日本製薬)、2 mmol/L L-グルタミン (GIBCO BRL) および 0.11% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (ICN Biomedicals) を含有するフェノールレッド不含イーグル MEM 培地 [PR(-)MEM、日水製薬：以下培地 A という] で、MCS-2 細胞を培養し継代維持した。

10 mmol/L エストロンスルフェート (シグマ) のジメチルスルホキシド (DMSO、関東化学) 溶液を培地 A で適宜希釈し、最終濃度 10^{-8} mol/L になるように調製した (培地 B)。

エストロンスルフェート (最終濃度： 10^{-8} mol/L) を含む上記培地 B にて 2.5×10^4 cells/mL に希釈した MCS-2 細胞を、96 ウェルマイクロタイタープレート (NUNC) に各ウェルあたり 100 μ L で播種した。該プレートを 37℃、湿度 95%以上、5% CO₂ 条件下にあるインキュベーター内で 24 時間インキュベーションし、培地を新鮮なエストロンスルフェート含有の培地 B またはエストロンスルフェート不含の培地 A に交換した。さらに該新鮮なエストロンスルフェート含有の培地 B に交換したものには、培地 A で倍列希釈した被験薬剤 [(i) 抗エストロゲン剤単独添加、(ii) ステロイドスルファターゼ阻害剤単独添加、または (iii) 抗エストロゲン剤とステロイドスルファターゼ阻害剤の共添加] を添加し、エストロンスルフェート不含の培地 A に交換したものは (iv) 無添加で、それぞれ 37℃、湿度 95%以上、5% CO₂ 条件下にあるインキュベーター内で 168 時間培養した。培養終了後、細胞がはがれ落ちないように上清を除去し、最終濃度 0.5 mg/mL になるように調製した MTT 溶

液 {3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] (シグマ) をエストロンスルフェート不含の培地 A に溶解した} を各ウェルあたり 50 μ L 添加した。プレートを 37°C、5% CO₂ 条件下にあるインキュベーター内で 4 時間インキュベーションした後、MTT 溶液を除去し、DMSO を各ウェルあたり 0.1mL 添加した。プレートをプレートミキサー (Micro Mixer Model MX-4, 三光純薬) で攪拌し、形成されたホルマザンを溶出させ、プレートリーダー Spectra MAX 250 (和光) にて 550nm と 630nm での吸光度の差を測定した。なお、MCS-2 細胞の増殖抑制の結果は、薬剤無添加群での MCS-2 細胞数に対する各条件での MCS-2 細胞数の相対値をそれぞれの吸光度の相対値 (%) として示した (MTT アッセイ)。

ICI-182780 の添加濃度を固定し、化合物 1 の添加濃度を変えた場合の MCS-2 細胞の増殖抑制曲線を図 1 に、化合物 1 の添加濃度を固定し、ICI-182780 の添加濃度を変えた場合の MCS-2 細胞の増殖抑制曲線を図 2 に示した。

図 1 から、ICI-182780 を添加しない場合と比較して、ICI-182780 の添加濃度が 0.234 nmol/L 以上で、化合物 1 の添加による MCS-2 細胞の増殖抑制の促進が見られた。

図 2 から、化合物 1 を添加しない場合と比較して、化合物 1 の添加濃度が 0.140 nmol/L 以上で、ICI-182780 の添加による MCS-2 細胞の増殖抑制の促進が見られた。

(2) 抗エストロゲン剤とステロイドスルファターゼ阻害剤の組み合わせによる併用療法の有効性評価に使用するアイソボログラム (Isoborogram) を、上記で得られた図 1 および図 2 の MCS-2 細胞の増殖抑制曲線を元にして、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ラジエーション・オンコロジー・バイオロジー・フィジクス (International Journal of Radiation Oncology Biology Physics)、85 頁 (1979 年)、同 1145 頁 (1979 年) 等に記載の方法に従って作成した。

抗エストロゲン剤単独添加、ステロイドスルファターゼ阻害剤単独添加そ

れぞれにおける MCS-2 細胞の増殖を 50%阻害する濃度 (IC_{50} 値)、45%阻害する濃度 (IC_{45} 値)、40%阻害する濃度 (IC_{40} 値)、35%阻害する濃度 (IC_{35} 値)、30%阻害する濃度 (IC_{30} 値)、25%阻害する濃度 (IC_{25} 値)、20%阻害する濃度 (IC_{20} 値)、15%阻害する濃度 (IC_{15} 値)、10%阻害する濃度 (IC_{10} 値) および 5%阻害する濃度 (IC_5 値) を、上記 (1) の図 1 および図 2 の MCS-2 細胞の増殖抑制曲線からプレートリーダーに付属する測定用ソフト (Soft Max Pro の計算式) を用いて算出した。これらの IC_5 値- IC_{50} 値を用い、上記文献に従って IC_{50} 値の Isobologram を作成した。図 3 にその Isobologram を示す。

(3) 併用療法の有効性判定を、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ラジエーション・オンコロジー・バイオロジー・フィジクス (International Journal of Radiation Oncology Biology Physics)、85 頁 (1979 年)、同 1145 頁 (1979 年) 等に記載の方法に従って、各薬剤の組み合わせにおける IC_{50} 値での各薬剤の濃度を図 3 の Isobologram 上にプロットすることにより行った。

ICI-182780 の添加濃度を固定し化合物 1 の添加濃度を変えた場合の MCS-2 細胞の増殖を 50%阻害する濃度 (IC_{50} 値) を、上記 (2) で得られた Isobologram (図 3) 上にプロットしたものを図 4 に、化合物 1 の添加濃度を固定し ICI-182780 の添加濃度を変えた場合の MCS-2 細胞の増殖を 50%阻害する濃度 (IC_{50} 値) を、上記 (2) で得られた Isobologram (図 3) 上にプロットしたものを図 5 に示した。

なお、併用療法の有効性については、該プロットが、Isobologram 上のモード I の線上より下側にある場合は、その併用に相加的效果 (additive) があると判定され、さらにモード IIa の線上より下側にある場合は、その併用に相乗的效果 (supra-additive) があると判定される。

図 4 から、ICI-182780 の添加濃度を固定した場合、化合物 1 の添加による増殖抑制効果は相乗的であることが示された。

図 5 から、化合物 1 の添加濃度を固定した場合、ICI-182780 の添加による増殖抑制効果は相乗的であることが示された。

試験例 2 : アロマターゼ阻害剤とステロイドスルファターゼ阻害剤の組み合わせによる乳癌細胞増殖抑制効果

ヒトステロイドスルファターゼを過剰発現する乳癌細胞株 (MCS-2) に対するアロマターゼ阻害剤単独またはステロイドスルファターゼ阻害剤単独での増殖抑制活性と、アロマターゼ阻害剤との組み合わせにおけるステロイドスルファターゼ阻害剤の増殖抑制活性を比較した。アロマターゼ阻害剤としてはボロゾールを用い、ステロイドスルファターゼ阻害剤としては化合物 1 を用いた。

10 mmol/L エストロンスルフェート (シグマ) の DMSO 溶液および 10 mmol/L テストステロン (シグマ) の DMSO 溶液を試験例 1 で用いたものと同じ培地 A で適宜希釈し、それぞれ最終濃度 10^{-8} mol/L および最終濃度 10^{-7} mol/L となるように調製した (培地 C)。

培地 A にて 2.5×10^4 cells/mL に希釈した MCS-2 細胞を、24 ウェルマイクロタイタープレート (NUNC) に各ウェルあたり 100 μ L で播種した。37°C、湿度 95% 以上、5% CO₂ 条件下にあるインキュベーター内で 24 時間培養し、培地を新鮮なエストロンスルフェート (最終濃度 : 10^{-8} mol/L) およびテストステロン (最終濃度 : 10^{-7} mol/L) 含有の培地 C、またはエストロンスルフェートおよびテストステロン不含の培地 A に交換した。さらに培地 C に交換した各ウェルには、培地 A で希釈した被験薬剤 [(i) アロマターゼ阻害剤単独添加、(ii) ステロイドスルファターゼ阻害剤単独添加、または (iii) アロマターゼ阻害剤とステロイドスルファターゼ阻害剤の共添加] を添加し、または (iv) 無添加で、それぞれ 37°C、湿度 95% 以上、5% CO₂ 条件下にあるインキュベーター内で 168 時間培養した。上記エストロンスルフェートおよびテストステロン不含の培地 A に交換したウェルには被験薬剤は添加せず、同様に培養しコントロールとした。培養終了後、細胞がはがれ落ちないように上清を除去し、リン酸緩衝液 (GIBCO) にて細胞がはがれ落ちないようにリンスした後、0.25% トリプシン溶液 (GIBCO) と 0.02% エチレンジアミン四酢酸 (EDTA、和光純薬) 水溶液にて細胞をバラバラに懸濁した。各ウェルの細胞数をシスメックス社マイクロセルカウンターにて算出した。

エストロンスルフェートおよびテストステロン存在下にアロマターゼ阻害剤（ボロゾール）、ステロイドスルファターゼ阻害剤（化合物 1）、またはボロゾールと化合物 1 を添加した場合のMCS-2細胞の細胞数を図 6 に示した（N=3）。

その結果、化合物 1 無添加の場合、ボロゾールの添加濃度の増加に関わらず、細胞増殖抑制は極めて弱く、ボロゾール濃度100 nmol/Lの添加により増殖抑制傾向が見られたに過ぎない。一方、化合物 1 を添加した場合、ボロゾールの単独添加ではみられない大幅な増殖抑制が見られた。

本発明のホルモン依存性癌の治療剤および医薬組成物は、ステロイドスルファターゼ阻害剤とホルモン療法剤および／または化学療法剤それぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの治療剤は、経口的または注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を用いて常法により作成することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を常法に従って用いればよい。

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を常法により用いればよい。

化合物（I）、化合物（IA）もしくは化合物（IB）またはそれらの薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、経口的または注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効容量および投与回数は投与形態、

患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0.01～20 mg/kgを投与するのが好ましい

図面の簡単な説明

図1 ICI-182780の添加濃度を0-1.801 nmol/Lの範囲で固定し、化合物1の添加濃度を0.004-3.000 nmol/Lの範囲で2/3倍列希釈した場合のMCS-2細胞の増殖抑制効果 (N=3) を、MTTアッセイの結果として示したものである。グラフの縦軸は、薬剤無添加群でのMCS-2細胞数に対する各条件でのMCS-2細胞数の相対値をそれぞれの吸光度の相対値 (%) として示したものであり、グラフの横軸は化合物1の添加濃度 (nmol/L) を示す。グラフ上の各プロットはICI-182780の添加濃度 (nmol/L) を示す。

- : ICI-182780無添加
- : ICI-182780の添加濃度0.030 nmol/L
- ◇— : ICI-182780の添加濃度0.051 nmol/L
- ◆— : ICI-182780の添加濃度0.084 nmol/L
- : ICI-182780の添加濃度0.140 nmol/L
- : ICI-182780の添加濃度0.234 nmol/L
- : ICI-182780の添加濃度0.390 nmol/L
- : ICI-182780の添加濃度0.649 nmol/L
- △— : ICI-182780の添加濃度1.081 nmol/L
- ▲— : ICI-182780の添加濃度1.801 nmol/L

図2 化合物1の添加濃度を0-1.081 nmol/Lの範囲で固定し、ICI-182780の添加濃度を0.014-10.000 nmol/Lの範囲で2/3倍列希釈した場合のMCS-2細胞の増殖抑制効果 (N=3) を、MTTアッセイの結果として示したものである。グラフの縦軸は、薬剤無添加群でのMCS-2細胞数に対する各条件でのMCS-2細胞数の相対値をそれぞれの吸光度の相対値 (%) として示したものであり、グラフの横軸はICI-182780の添加濃度 (nmol/L) を示す。グラフ上の各プロットは以下に示す化合物1の添加濃度 (nmol/L) を示す。

- : 化合物1無添加、

- : 化合物 1 の添加濃度 0.018 nmol/L
- ◇— : 化合物 1 の添加濃度 0.030 nmol/L
- ◆— : 化合物 1 の添加濃度 0.051 nmol/L
- : 化合物 1 の添加濃度 0.084 nmol/L
- : 化合物 1 の添加濃度 0.140 nmol/L
- : 化合物 1 の添加濃度 0.234 nmol/L
- : 化合物 1 の添加濃度 0.389 nmol/L
- △— : 化合物 1 の添加濃度 0.649 nmol/L
- ▲— : 化合物 1 の添加濃度 1.081 nmol/L

図 3 図 1 および図 2 の MCS-2 細胞の増殖抑制曲線から算出した抗 ICI-182780 単独添加、化合物 1 単独添加におけるそれぞれの IC_{50} 値、 IC_{45} 値、 IC_{40} 値、 IC_{35} 値、 IC_{30} 値、 IC_{25} 値、 IC_{20} 値、 IC_{15} 値、 IC_{10} 値および IC_5 値を用い作成した IC_{50} 値の Isobologram である。グラフの縦軸は、ICI-182780 の IC_{50} 値の画分を示し、グラフの横軸は化合物 1 の IC_{50} 値の画分を示す。

図 4 図 3 の Isobologram 上に、ICI-182780 の添加濃度を 0.030-1.801 nmol/L の範囲で固定し、化合物 1 の添加濃度を 0.004-3.000 nmol/L の範囲で 2/3 倍列希釈した場合の MCS-2 細胞の増殖を 50% 抑制する濃度 (IC_{50} 値) を ● とし、図 1 の増殖抑制曲線をもとにプロットしたものである。

図 5 図 3 の Isobologram 上に、化合物 1 の添加濃度を 0.018-1.081 nmol/L の範囲で固定し、ICI-182780 の添加濃度を 0.014-10.000 nmol/L の範囲で 2/3 倍列希釈した場合の MCS-2 細胞の増殖を 50% 抑制する濃度 (IC_{50} 値) を ● とし、図 2 の増殖抑制曲線をもとにプロットしたものである。

図 6 エストロンスルフェートおよびテストステロン存在下で、ボロゾールと化合物 1 を併用 (共添加) した場合の MCS-2 細胞の増殖抑制効果を示したものである。グラフの縦軸は、MCS-2 細胞の細胞数 ($\times 10^3$ cells/mL) 示したものであり、グラフの横軸はコントロールまたはボロゾールの添加濃度 (nmol/L) を示す。3 種の棒グラフは、左から順に、それぞれ化合物 1 無添加、化合物 1 (添加濃度 ; 3.0 nmol/L)、化合物 1 (添加濃度 ; 10.0 nmol/L) の場合を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に製剤例を示すが、これらの製剤例は本発明を何ら限定するものではない。

製剤例 1（錠剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物 1	5 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

製剤例 2（錠剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物 1	5 mg
タモキシフェン	10 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

製剤例 3（注射剤）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

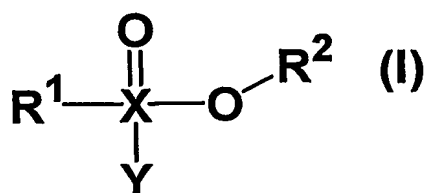
化合物 1	2 mg
D-マンニトール	10 mg
塩酸水溶液	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量
注射用蒸留水	適量

産業上の利用可能性

本発明により、ステロイドスルファターゼ阻害剤を単独で、またはホルモン療法剤および／もしくは化学療法剤を単独で使用する場合より優れたホルモン依存性癌の治療作用を示す、(a) ステロイドスルファターゼ阻害剤と (b) ホルモン療法剤および／もしくは化学療法剤とからなるホルモン依存性癌の治療剤等が提供される。

請 求 の 範 囲

1. (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤と (b) ホルモン療法剤および／もしくは化学療法剤とからなる同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのホルモン依存性癌の治療剤。
2. (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／もしくは化学療法剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするホルモン依存性癌の治療方法。
3. ホルモン療法剤および／もしくは化学療法剤と同時にまたは時間を置いて別々に併用するためのステロイドスルファターゼ阻害剤。
4. (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤からなる第 1 成分と、(b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤からなる第 2 成分とを有することを特徴とするホルモン依存性癌の治療用キット。
5. (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤を含有することを特徴とする医薬組成物。
6. ホルモン依存性癌の治療剤の製造のための、(a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。
7. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、式 (I)



[式中、X は燐原子または硫黄原子を表し、X が燐原子であるとき Y はヒドロキシであり、X が硫黄原子であるとき Y はオキソであり、R¹ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは -NR³R⁴ (式中、R³ および R⁴ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアリールを表

すか、または R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表し、 $-O-R^2$ は、単環式アルコールの残基または多環式アルコールの残基を表す] で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 1 記載のホルモン依存性癌の治療剤。

8. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 7 記載の式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 2 記載のホルモン依存性癌の治療方法。

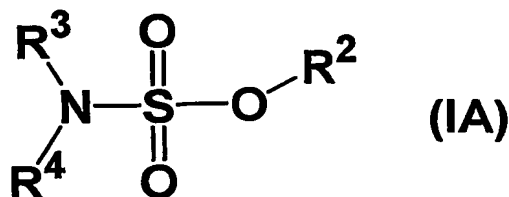
9. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 7 記載の式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 3 記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

10. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 7 記載の式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 4 記載の治療用キット。

11. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 7 記載の式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 5 記載の医薬組成物。

12. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 7 記載の式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 6 記載の (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および/または化学療法剤の使用。

13. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、式 (IA)



(式中、 $-O-R^2$ 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 1 記載のホルモン依存性癌の治療剤。

14. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 3 記載の式 (IA) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 2 記載のホルモン依存性癌の治療方法。

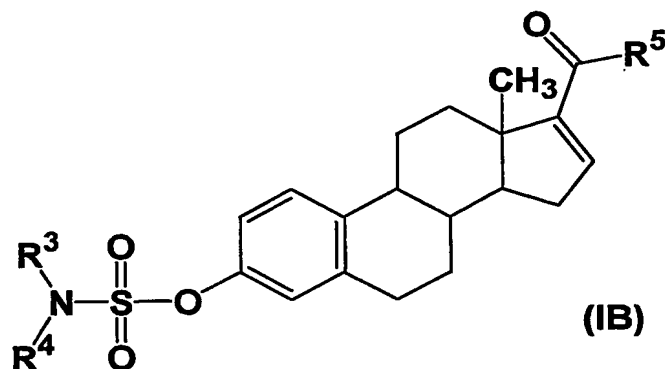
15. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 3 記載の式 (IA) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 3 記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

16. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 3 記載の式 (IA) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 4 記載の治療用キット。

17. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 3 記載の式 (IA) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 5 記載の医薬組成物。

18. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 3 記載の式 (IA) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 6 記載の (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

19. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、式 (IB)



[式中、R³およびR⁴はそれぞれ前記と同義であり、R⁵は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の

低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $-OR^8$ (式中、 R^8 は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-SR^{8A}$ (式中、 R^{8A} は前記 R^8 と同義である) を表す] で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 1 記載のホルモン依存性癌の治療剤。

20. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 9 記載の式 (IB) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 2 記載のホルモン依存性癌の治療方法。

21. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 9 記載の式 (IB) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 3 記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

22. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 9 記載の式 (IB) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 4 記載の治療用キット。

23. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 9 記載の式 (IB) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 5 記載の医薬組成物。

24. ステロイドスルファターゼ阻害剤が、請求の範囲 1 9 記載の式 (IB) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物である請求の範囲 6 記載の (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および/または化学療法剤の使用。

25. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) アゴニスト製剤からなる群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上である請求の範囲 1、7、13 または 19 記載のホルモン依存性癌の治療剤。

26. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アン

ドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上である請求の範囲 2、8、14 または 20 記載のホルモン依存性癌の治療方法。

27. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上である請求の範囲 3、9、15 または 21 記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

28. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上である請求の範囲 4、10、16 または 22 記載の治療用キット。

29. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上である請求の範囲 5、11、17 または 23 記載の医薬組成物。

30. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤、プロゲステロン製剤、LH-RH アゴニスト製剤からなる群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上である請求の範囲 6、12、18 または 24 記載の (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

31. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である請求の範囲 1、7、13 または 19 記載ホルモン依存性癌の治療剤。

32. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である請求の範囲 2、8、14 または 20 記載のホルモン依存性癌の治療方法。

33. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である請求の範囲 3、9、15 または 21 記載のステロイドスルファターゼ阻害剤。

34. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である請求の範囲 4、10、16 または 22 記載の治療用キット。

35. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である請求の範囲 5、11、17 または 23 記載の医薬組成物。

36. ホルモン療法剤が、抗エストロゲン剤および／またはアロマターゼ阻害剤である請求の範囲 6、12、18 または 24 記載の (a) ステロイドスルファターゼ阻害剤ならびに (b) ホルモン療法剤および／または化学療法剤の使用。

図 1

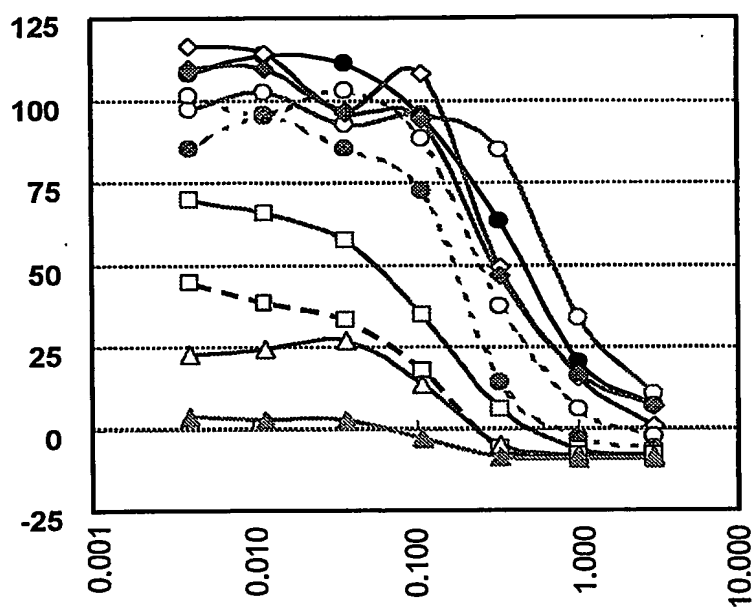


図 2

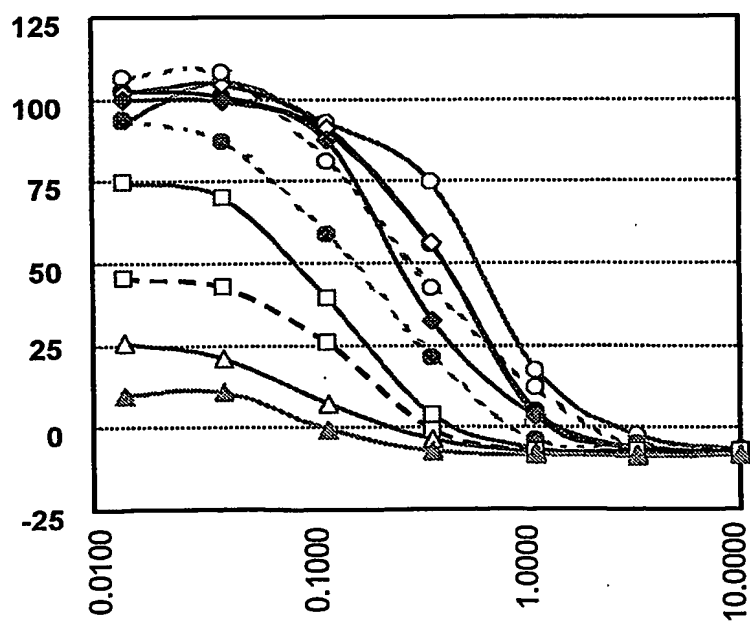


図 3

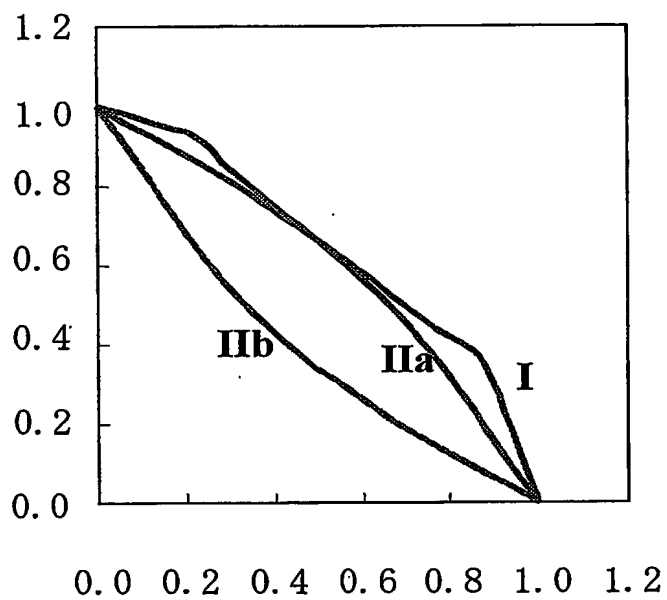


図 4

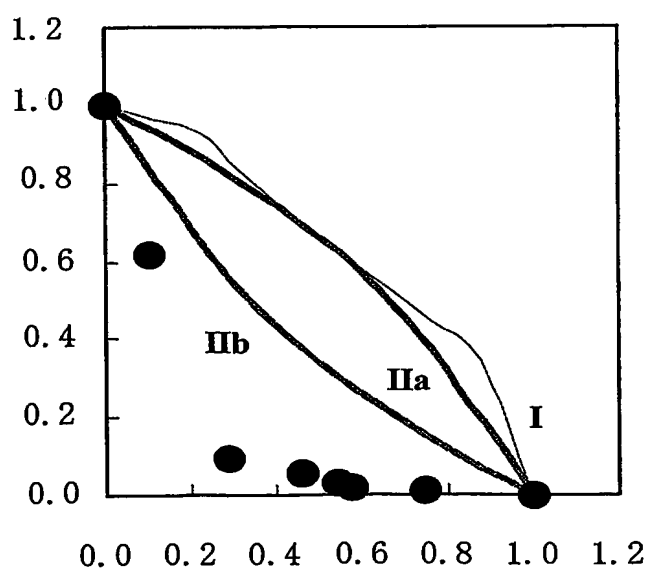


図 5

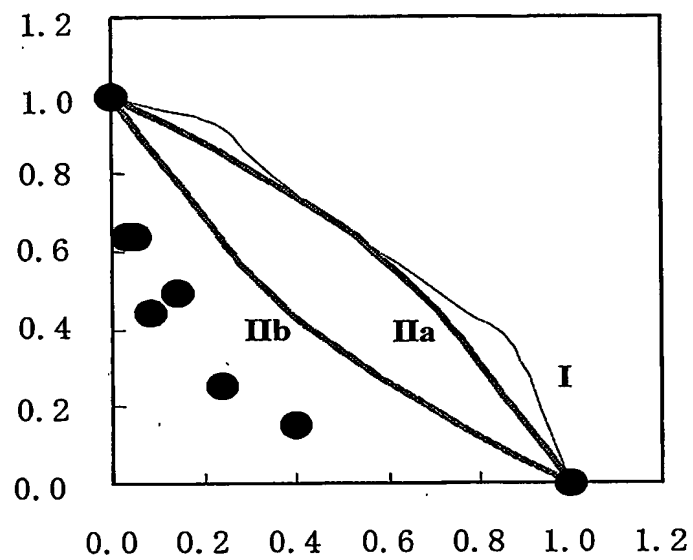
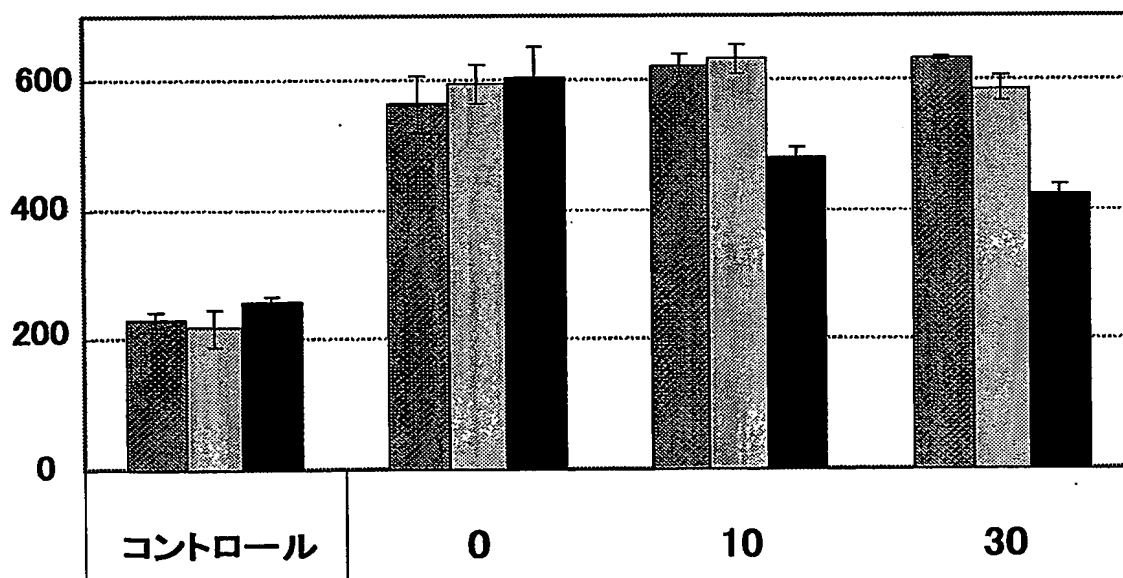


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/12986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/06, 31/567, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K45/06, 31/567

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/43408 A2 (SUQUESNE UNIVERSITY OF THE HOLY GHOST),	3, 9, 15, 21, 27, 33
Y	27 July, 2000 (27.07.00), Full text, particularly, Claims; page 4, lines 12 to 14; examples & JP 2002-535340 A & EP 1147124 A2 & US 6288050 B1	1, 4-7, 10-13, 16-19, 22-25, 28-31, 34-36
X	WO 02/43704 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 06 June, 2002 (06.06.02),	3, 9, 15, 21, 27, 33
Y	Full text, particularly, formula (I), compound & EP 1364643 A1 & AU 2002022567 A	1, 4-7, 10-13, 16-19, 22-25, 28-31, 34-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 January, 2004 (13.01.04)Date of mailing of the international search report
27 January, 2004 (27.01.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL ARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/12986

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/33858 A2 (SRI INTERNATIONAL), 08 July, 1999 (08.07.99),	3, 9, 15, 21, 27, 33
Y	Full text, particularly, Claims; examples & JP 2001-527089 A	1, 4-7, 10-13, 16-19, 22-25, 28-31, 34-36
X	WO 01/81364 A1 (SRI INTERNATIONAL), 01 November, 2001 (01.11.01),	3, 9, 15, 21, 27, 33
Y	Full text, particularly, Claims; examples & EP 1284272 A1 & US 2003216362 A1 & AU 2001048849 A	1, 4-7, 10-13, 16-19, 22-25, 28-31, 34-36
X	LI, Pui-Kai et al., Development of potent non- estrogenic estrone sulfatase inhibitors, Steroids,	3, 9, 15, 21, 27, 33
Y	1998, Vol.63, No.7/8, pages 425 to 432	1, 4-7, 10-13, 16-19, 22-25, 28-31, 34-36
Y	WO 02/64142 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 22 August, 2002 (22.08.02), Full text, particularly, page 13, lines 23 to 36 & EP 1365763 A1	1, 4-7, 10-13, 16-19, 22-25, 28-31, 34-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/12986

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 2, 8, 14, 20, 26, 32

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 2, 8, 14, 20, 26, 32 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/06, 31/567, A61P35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/06, 31/567

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/43408 A2 (DUQUESNE UNIVERSITY OF THE HOLY GHOST) 2000. 07. 27	3,9,15,21,27,33
Y	全文、特に特許請求の範囲、第4頁第12~14行、実施例参照 &JP 2002-535340 A &EP 1147124 A2 &US 6288050 B1	1,4-7,10-13, 16-19,22-25, 28-31,34-36

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 01. 04

国際調査報告の発送日

27. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

印

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/43704 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002. 06. 06 全文、特に式 (I) の化合物参照	3,9,15,21,27,33
Y	&EP 1364643 A1 &AU 2002022567 A	1,4-7,10-13, 16-19,22-25, 28-31,34-36
X	WO 99/33858 A2 (SRI INTERNATIONAL) 1999. 07. 08 全文、特に特許請求の範囲、実施例参照	3,9,15,21,27,33
Y	&JP 2001-527089 A	1,4-7,10-13, 16-19,22-25, 28-31,34-36
X	WO 01/81364 A1 (SRI INTERNATIONAL) 2001. 11. 01 全文、特に特許請求の範囲、実施例参照	3,9,15,21,27,33
Y	&EP 1284272 A1 &US 2003216362 A1 &AU 2001048849 A	1,4-7,10-13, 16-19,22-25, 28-31,34-36
X	LI, Pui-Kai et al., Development of potent non-estrogenic estrone sulfatase inhibitors,	3,9,15,21,27,33
Y	Steroids, 1998, Vol.63, No.7/8, p.425-432	1,4-7,10-13, 16-19,22-25, 28-31,34-36
Y	WO 02/64142 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2002. 08. 22 全文、特に 第13頁第23～36行参照 &EP 1365763 A1	1,4-7,10-13, 16-19,22-25, 28-31,34-36

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2, 8, 14, 20, 26, 32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 2、8、14、20、26及び32は手術又は治療による人体の処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。